

Rare But Real: Talking Rare Disease



说起罕见病, 罕见 却真实。

罕见病治疗药物 **III** 白血病新药手册

刘昌治 卓永岳 卢亦鲁 主编

**NEW AND ORPHAN DRUGS
FOR LEUKEMIA THERAPEUTICS**



(红色) 与致病BCR-ABL激酶 (绿色) 复合物的晶体结构

江苏凤凰科学技术出版社

Rare But Real: Talking Rare Disease

01048023

说起罕见病，罕见 却真实。

NEW AND ORPHAN DRUGS FOR LEUKEMIA THERAPEUTICS



罕见病治疗药物 III 白血病新药手册

主 编 刘昌治 卓永岳 卢亦鲁

副 主 编 帅武平 林文龙 陈怡剑

编写人员 (以姓氏拼音为序)

陈怡剑 丁溥一 林文龙 卢亦鲁

刘 晟 刘昌治 帅武平 徐蕙芬

许迺行 赵振卿 周旭炜 卓永岳

图书在版编目(CIP)数据

罕见病治疗药物. Ⅲ, 白血病新药手册 / 刘昌治, 卓永岳, 卢亦鲁主编. —南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016.9

ISBN 978-7-5537-6931-8

I. ①罕… II. ①刘…②卓…③卢… III. ①疑难病—药理学②白血病—新药—手册 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 173250 号

罕见病治疗药物 Ⅲ · 白血病新药手册

主 编 刘昌治 卓永岳 卢亦鲁

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

江苏凤凰科学技术出版社

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 中闻集团南京印务有限公司

开 本 880 mm×1 230 mm 1/32

印 张 13.375

字 数 400 000

版 次 2016 年 9 月第 1 版

印 次 2016 年 9 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5537-6931-8

定 价 50.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

内 容 提 要

随着生物科学的发展,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。本书可作为基层医药工作者案头参考书,亦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 3 册。

《罕见病治疗药物 I》已于 2011 年 12 月由江苏凤凰科学技术出版社出版。

《罕见病治疗药物 II》已于 2012 年 12 月由江苏凤凰科学技术出版社出版。

序 一

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。而本书的编者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

序 二

罕见病虽然从流行病学显示其发病率属“罕见”，但其患者绝对人数据世界卫生组织(WHO)报告为人类总人口数的0.65%~1%。特别是给这些患者所带来的痛苦和折磨，是一般人所难以感知的。正由于“罕见”，而在一般城镇甚至于较大城市中对其诊治熟悉者可能是凤毛麟角，因而很难得到及时的正确诊断和有效的治疗。如今，WHO已将白血病列入了罕见病的范围。我国政府和医药界对此类疾病的防治高度重视，并在诊断与临床治疗上进入了国际先进行列。但笔者亲身见证这些患者本人承受着相当大的痛苦，而不少家属也因病返贫甚至家破人亡。因此，刘昌治等学者编写的这套《罕见病治疗药物》丛书，介绍的药物新颖、全面、针对性强，不仅对相关临床医师在诊治中提供了非常有益的参考，在优选适当药物时易于进入“绿色通道”、而对患者及其亲人更是带来生命之光。

刘昌治同学已过耄耋之年，但仍先后精心编写了三百余万字的《临床药品信息与商品名》和本丛书的连续三册，这让我深感敬佩。

中国医学科学院

北京协和医学院输血研究所

研究员、教授

杨其元

前 言

本系列书收载的罕病治疗药物,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),有关罕见病治疗中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载,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。本册收载的治疗药物绝大多数是新药并被认定为罕用药,例如:慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗新药,除FDA于2008年3月批准上市的烷化剂苯达莫司汀(Bendamustine)外,早在1997年11月首次上市了全球第一代抗CD20单克隆抗体,一个以人CD20为靶点的嵌合基因工程抗体利妥昔单抗(Rituximab)以后,经过12年的历程,第二代奥妥莫单抗(Ofatumumab)才于2009年11月上市,2013年11月上市的奥比珠单抗(Obinutuzumab)为第三代新药。另外在靶向治疗方面有2013年11月上市的BTK抑制剂埃鲁替尼(Ibrutinib)、2014年7月上市的PI3K δ 抑制剂埃拉里斯(Idelalisib)。再如人们已知有超过50%的原癌基因和癌基因产物均具有蛋白酪氨酸激酶活性,与其关系密切有多种癌症,譬如慢性髓性白血病(CML)即是。因而自第一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼于2001年5月问世以来,第二代尼洛替尼(2007)、雷多替尼(2012)、达沙替尼

(2006),第三代伯舒替尼(2012)、普纳替尼(2012)等相继上市,使 CML 患者的生存获极大改善,伊马替尼使患者 10 年生存率从过去的 10% 提升至 84%~90%,令人振奋。最近报道二代尼洛替尼在一线治疗中,1089 例 CML 患者中仅 6 例(0.6%)发生疾病进展,高达 99.4% 患者未进展至加速(AP)或急变(BP)期,24 个月的总生存率达 98.9%。这些新药均已纳入本书第三册内。可以预见,不久将来一旦白血病靶向治疗与精确诊断完美结合,则以个体化医疗为基础的临床,必将展现精准医学(precision medicine)应用新模式时代的来临。

本书收录的疾病均有一般简介,以期能与药物治疗相呼应。

本册收录的药物,大都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)、制造商或经销商。本书对于某些内容,另辟有延伸阅读(related articles),可供参考。

对于每个新药具体的临床试验数据、疗效评定等除个别品种外,一般均未予收录,读者可通过网上查阅以下提示的临床试验数据库获得。

北美临床试验注册中心(Clinical Trials. gov)(<http://clinicaltrials.gov/>)

中国临床试验注册中心(ChiCTR)(<http://www.chictr.org/cn/proj/search.aspx>)

世界卫生组织(WHO)国际临床试验注册平台(Inter-

前 言

national Clinical Trials Registry Platform, ICTRP)
(<http://apps.who.int/trialsearch/>)

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:0.6 mg/kg/周,表示每周每千克体重用药量为0.6 mg。又如 0.3 mg/日,表示每日用药量为 0.3 mg。

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。

值得提出的一点是,如今在国内外研发的新药(包括罕用药)中,对于抗体药物的开发,进入了崭新的生物工程(bioengineering)时代,属于生物技术药物(biotechnology drugs)的品种愈来愈多,其中约 25%为各类单克隆抗体,目前有的品种已过了保护期,列入仿制范围,成为生物仿制药或称生物相似药(biosimilar drug 或 biosimilars)。但是由于生物技术药品的特殊性,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,生物技术药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(bioequivalence),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。

关于抗肿瘤药(细胞毒药)的配制与使用问题,目前在一些国家均有具体管理规定和要求,因为临床使用的抗肿瘤药大多都具有或有潜在的毒性,所以对此类药物的取用、复溶及处置均有政府行政有关专门机构制定的指导原则,操作时均应遵守该项原则,其要点如下:① 须由专业人员进行配制;② 配制需在特殊设计的区域里进行操作,以保护个人和环境;③ 操作人员需穿戴防护服、手套、眼睛或面罩(手套根据其抵抗侵入的程度而有所区分,即根据其厚度、制造的材料和所处置的药物);④ 废弃物需放置在专门的隔离容器中,并在明显部位表示其内容(若是患者的体液或排泄物含有一定量的抗肿瘤药,以及一些可能被污染的纺织品都要作为危险品来处理);⑤ 针对意外的污染泄漏,应配有适当的处理过程;⑥ 暴露于抗肿瘤药的医务人员,应当被记录和监测;⑦ 已妊娠的医务人员尽可能避免接触此类药物。

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。

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期临床的新的的小分子实体(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。

前 言

本系列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。本书为第三册(Ⅲ)，今后将陆续编写出版。

承蒙我国著名科学家、中国科学院周俊院士和中国医学科学院 & 北京协和医学院输血研究所杨成民研究员为本书作序和指导，表示衷心感谢。

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

编 者

本系列书 (I ~ III册) 收载药品总目

A

- α_1 蛋白酶抑制剂(人) Alpha₁-Proteinase Inhibitor (human) I - 189
- C1 酯酶抑制剂(人) C1 Esterase Inhibitor (human) II - 284, 288
- 阿法骨化醇 Alfacalcidol II - 65
- 阿非司他 Afegostat* I - 76
- 阿昔酶 Alglucerase I - 64
- 阿加西酶 α Agalsidase alfa ghu I - 81
- 阿加西酶 β Agalsidase beta I - 78
- 阿来珠单抗 Alemtuzumab I - 171
- 阿仑膦酸钠 Alendronate Sodium II - 204
- 阿仑膦酸钠维 D₃ Alendronate Sodium/Cholecalciferol II - 209
- 阿仑膦酸钠维 D₃ 钙 Alendronate Sodium/Cholecalciferol and Calcium Carbonate II - 214
- 阿莫达非尼 Armodafinil II - 125
- 阿葡苷酶 α Alglucosidase alfa I - 48
- 阿特鲁仑 Ataluren* II - 33
- 阿托伐醌 Atovaquone II - 43
- 阿扎胞苷 Azacitidine III - 316
- 艾地苯醌 Idebenone II - 17
- 埃卡替班 Icatibant II - 293
- 埃卡托 Ivacaftor II - 26
- 埃拉里斯 Idelalisib III - 262
- 埃鲁替尼 Ibrutinib III - 254

- 安立生坦 Ambrisentan I-100
氨基酮戊酸甲酯 Methyl Aminolevulinate II-278
氨曲南 Aztreonam II-39
奥比珠单抗 Obinutuzumab III-296
奥妥莫单抗 Ofatumumab III-289
奥吉珠单抗 Gemtuzumab-Ozogamicin III-68
奥利索西 Olesoxime* II-90
奥曲肽 Octreotide I-201
奥西他辛酯 Omacetaxine Mepesuccinate III-226

B

- 巴非替尼 Bafetinib* III-224
半胱胺 Cysteamine I-13
贝前列素钠 Beraprost Sodium I-119
苯丁酸甘油酯 Glycerol Phenylbutyrate* I-34
苯丁酸钠 Sodium Phenylbutyrate I-32
苯乙酸钠-苯甲酸钠注射液 Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate Injection I-28
波生坦 Bosentan I-96
伯舒替尼 Bosutinib III-207
布里那单抗 Blinatumomab III-126

C

- 醋酸格拉替姆 Glatiramer Acetate I-149
醋酸锌 Zinc Acetate I-91

D

- 达发普啉 Dalfampridine I-156
达利珠单抗 Daclizumab I-169
达奴舍替 Danusertib* III-225
达沙替尼 Dasatinib III-193

本系列书(I~III册)收载药品总目

- 地诺单抗 Denosumab II-160
地西他滨 Decitabine III-323
丁苯那嗪 Tetrabenazine I-134
冬凌草甲素 Oridonin* III-45
多西骨化醇 Doxercalciferol II-246

F

- 伐普肽 Vapreotide I-206
芬戈莫特 Fingolimod I-152

G

- 高三尖杉酯碱 Homoharringtonine III-64
骨化三醇 Calcitriol II-180

J

- 甲磺酸伊马替尼 Imatinib Mesylate III-157
甲硫人生长激素 Methionyl Human Growth Hormone I-231
加硫酶 Galsulfase I-59

K

- 卡谷氨酸 Carglumic Acid I-40
可拉酰胺酶 Colaspase III-96
克拉屈滨 Cladribine I-158
克雷拉尼 Crenolanib* III-81
克立他酶 Crisantaspase III-99
奎扎替尼 Quizartinib* III-81

L

- 拉罗莫司汀 Laromustine* III-67
拉罗尼酶 Laronidase I-53
来托替尼 Lestaurtinib* III-80

- 兰瑞肽 Lanreotide I - 203
雷多替尼 Radotinib III - 192
利鲁唑 Riluzole II - 82
利塞膦酸钠 Risedronate Sodium II - 220
利塞膦酸钠钙 Risedronate Sodium with Calcium Carbonate II - 227
利妥昔单抗 Rituximab III - 273
链道酶 α Dornase alfa II - 24
磷酸氟达拉滨 Fludarabine Phosphate III - 245
磷酸钠口服溶液 Oral Sodium Phosphate Solution II - 63
氯法拉滨 Clofarabine III - 106
氯膦酸二钠 Clodronate Disodium II - 195

M

- 马沙骨化醇 Maxacalcitol II - 249
美卡舍明 Mecasermin I - 213
美卡舍明复合物 Mecasermin Rinfabate II - 266
门冬酰胺酶 Asparaginase III - 88
米啉托林 Midostaurin* III - 76
米格司他 Miglustat I - 71
米拉司他 Migalastat* I - 82
米诺膦酸 Minodronate Acid II - 159
莫达非尼 Modafinil II - 117

N

- 那他珠单抗 Natalizumab I - 164
奈拉滨 Nelarabine III - 113
尼洛替尼 Nilotinib III - 175
尼替西农 Nitisinone I - 6

P

- 帕立骨化醇 Paricalcitol II - 238

本系列书(I~III册)收载药品总目

帕米膦酸二钠 Pamidronate Disodium II-199

培门冬酶 Pegaspargase III-102

培维索孟 Pegvisomant I-208

培腺苷酶(牛) Pegademase Bovine I-198

喷司他丁 Pentostatin III-310

普纳替尼 Ponatinib III-213

Q

羟色氨酸 Oxitriptan I-23

青霉胺 Penicillamine I-85

曲恩汀 Trientine I-88

曲前列替尼钠 Treprostinil Sodium I-111

去铁胺 Deferoxamine I-186

去铁司洛 Deferasirox I-181

去铁铜 Deferiprone I-178

屈沙培森纳 Drisapersen Sodium* II-109

R

人生长激素 Human Growth Hormone I-225

S

三氧化二砷 Arsenic Trioxide III-45

沙丙蝶呤 Sapropterin I-20

沙利度胺 Thalidomide II-299

四氢生物蝶呤 Tetrahydrobiopterin I-19

T

他达拉非 Tadalafil I-125

他利苷酶 α Taliglucerase alfa II-1

他米巴罗汀 Tamibarotene III-61

他替瑞林 Taltirelin II-74

- 碳酸镧 Lanthanum Carbonate Ⅱ-263
 碳酸司维拉姆 Sevelamer Carbonate Ⅱ-261
 特立帕肽 Teriparatide Ⅱ-171
 替吡法尼 Tipifarnib* Ⅲ-82
 替鲁膦酸二钠 Tiludronate Disodium Ⅱ-215
 替尼泊苷 Teniposide Ⅲ-119
 妥布霉素 Tobramycin Ⅱ-35
 托西珠单抗 Tocilizumab Ⅰ-219

W

- 维尔珠单抗 Veltuzumab Ⅲ-295
 维甲酸 Tretinoin Ⅲ-54
 维拉苷酶 α Velaglucerase alfa Ⅰ-70
 维莫德吉 Vismodegib Ⅱ-274

X

- 西地那非 Sildenafil Ⅰ-121
 西他生坦纳 Sitaxentan Sodium Ⅰ-103

Y

- 盐酸苯达莫司汀 Bendamustine Hydrochloride Ⅲ-238
 盐酸多柔比星 Doxorubicin Hydrochloride Ⅲ-16
 盐酸伐地那非 Vardenafil Hydrochloride Ⅰ-131
 盐酸精氨酸注射液 Arginine Hydrochloride Injection Ⅰ-35
 盐酸米托蒽醌 Mitoxantrone Hydrochloride Ⅲ-37
 盐酸纳洛酮 Naloxone Hydrochloride Ⅱ-94
 盐酸司维拉姆 Sevelamer Hydrochloride Ⅱ-257
 盐酸西那卡塞 Cinacalcet Hydrochloride Ⅱ-252
 盐酸伊达比星 Idarubicin Hydrochloride Ⅲ-29
 盐酸乙哌立松 Eperisone Hydrochloride Ⅱ-80
 伊班膦酸钠 Ibandronate Sodium Ⅱ-218