

移黏寶酶靜脈輸液

“ELAPRASE”® (idursulfase)

本藥限由醫師使用
衛署罕菌疫輸字第 000011 號

警語

過敏性休克之危險性

曾有些病患在“移黏寶酶”輸注過程發生危及生命的過敏性休克反應。因此，投與“移黏寶酶”時應備妥適當的醫療急救設備以防萬一。也曾觀察到投與“移黏寶酶”後出現兩階段性過敏反應，故曾經歷過敏反應的病患應延長觀察期。呼吸功能較差或急性呼吸道疾病患者可能因輸注反應而有加重其呼吸疾病急性惡化的風險，因此需要特別監測。

性狀

“移黏寶酶”的主成分 idursulfase 是一種溶小體酵素，人類已醣醣鹽-2-硫酸酯酶的純化製劑。Idursulfase 以 DNA 重組技術於人類細胞株製成，可以水解葡萄糖胺聚糖內已醣醣鹽-2-硫酸酯，葡萄糖胺聚糖如皮膚素硫酸鹽與肝素硫酸鹽存在於各種細胞溶小體中。

Idursulfase 是一種分子量約 76 千道爾頓(kDa)含有 525 個胺基酸的醣蛋白。此酵素含有 8 個被複合寡醣結構佔據的天門冬胺酸連結糖化位置。Idursulfase 的酵素活性有賴於特定的半胱胺酸於轉譯過程修飾為甲甘胺酸。其特異性活性範圍於 46-74 單位/毫克蛋白質（一個單位的定義是在特定定量分析條件下每小時水解一微莫耳(μ mole)肝素雙醣基質所需酵素量）。

“移黏寶酶”僅供靜脈輸注，為滅菌、無熱原、澄清至稍微渾濁之無色溶液，使用前需先以符合美國藥典規格的 0.9% 氯化鈉溶液稀釋。每小瓶含可抽取出 3 毫升的 idursulfase 濃縮液，此濃縮液濃度為 2.0 毫克/毫升，酸鹼值大約 6，含有 idursulfase 6.0 毫克、氯化鈉 24.0 毫克、單體基單水合磷酸鈉 6.75 毫克、雙體基七水合磷酸鈉 2.97 毫克以及聚山梨醇酯 20 0.66 毫克。“移黏寶酶”不含防腐劑；每小瓶限用一次。

臨床藥理學

作用機轉

韓特氏症(黏多醣症第二型 MPS II) 是一種已醣醣鹽-2-硫酸酯酶溶解酶濃度不足之 X 染色體性聯隱性疾。已醣醣鹽-2-硫酸酯酶能裂解葡萄糖胺聚糖(GAG)如皮膚素硫酸鹽與肝素硫酸鹽內 2-O-硫酸鹽端鍵結。韓特氏症患者體內已醣醣鹽-2-硫酸酯酶有缺陷或缺乏此種酵素，造成各種細胞的溶小體內葡萄糖胺聚糖逐漸蓄積，導致細胞鼓起、器官腫大、組織被破壞以及全身系統功能喪失等等。

“移黏寶酶”可以提供韓特氏症患者所缺乏之酵素，體內細胞吸取此此外來酵素進入溶小體中，從而治療其病症。寡醣鍵結上的甘露糖-6-磷酸鹽殘基(M6P)提供此酵素在細胞表面 M6P 接受器上特定結合位置，使得此外來酵素能進入細胞，到達細胞內的溶小體中，將蓄積的葡萄糖胺聚糖代謝掉。

藥動學

曾在韓特氏症患者中進行幾個 Idursulfase 藥動學特性試驗。以特定抗原之酵素連結免疫吸附法來定量 idursulfase 的血中濃度。“移黏寶酶”單次輸注 1 小時後，當劑量從 0.15 毫克/公斤增加至 1.5 毫克/公斤時，其曲線下面積(AUC)增加程度大於劑量比例。對 10 位年齡 7.7 到 27 歲的患者投與建議劑量療程的“移黏寶酶”(每週靜脈輸注 0.5 毫克/公斤，在 3 小時內輸注完畢)，於第 1 週與第 27 週評估各項藥動學指標(表一)。結果第 1 週與第 27 週的各項藥動學指標無明顯差異。

表一 藥動學指標 (平均，標準差)

藥動學指標	第 1 週	第 27 週
C_{max} (μ g/mL)	1.5 (0.6)	1.1 (0.3)
AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$)	206 (87)	169 (55)
$t_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (mL/min/kg)	3.0 (1.2)	3.4 (1.0)
V_{ss} (% BW)	21 (8)	25 (9)

臨床試驗

一項隨機雙盲安慰劑對照之臨床試驗中，評估了“移黏寶酶”用於 96 位韓特氏症患者的效果與安全性。此試驗包括已知已醣醣鹽-2-硫酸酯酶(iduronate-2-sulfatase)酵素活性缺乏之患者，且其用力呼吸肺活量低於 80% 預測值(%-predicted FVC)。患者年齡從 5 歲到 31 歲不等，不包括那些無法施行適當肺功能試驗或無法遵守試驗指示之患者。有的患者每週投與“移黏寶酶” 0.5 毫克/公斤(32 人)、有的患者每隔週投與“移黏寶酶” 0.5 毫克/公斤(32 人)、或投與安慰劑(32 人)。試驗持續 53 週。

主要療效指標以下列兩項評分加總評估，第一項為評估從基準點到第 53 週時 6 分鐘步行測驗(6-MWT)測得距離的改變，第二項為用力呼吸肺活量預測值(%-predicted FVC)百分比的改變。此兩項主要終點複合總分在三組之間具有統計學上顯著差異，其中又以安慰劑組與每週投與治療組之間差異最大(每週投與“移黏寶酶”與安慰劑比較， $p=0.0049$)。

分別檢視兩項複合總分之單項顯示經過調整分析，每週投與“移黏寶酶”組患者比安慰劑組患者在 6 分鐘內平均多走 35 公尺距離。用力呼吸肺活量預測值百分比(%-predicted FVC)變化則無統計學上顯著差異(表二)。

表 2 臨床試驗結果

	每週投與“移黏寶酶”組 人數=32 ^a			安慰劑組 人數=32 ^a			“移黏寶酶” 每週 – 安慰劑 變化差異
	基準 點	第 53 週	變化 ^b	基準 點	第 53 週	變化 ^b	
6分鐘步行測驗結果 (公尺)							
平 均 ±標準 差	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 ^c 35 ± 14 ^d (p=0.01)
中 位 數	397	429	31	403	412	-4	
百 分 位 數 (25 th , 75 th)	316, 488	365, 536	0, 94	341, 469	361, 460	-30, 31	
用力呼吸肺活量預測值(%-predicted FVC) 百分比結果							
平 均 ±標準 差	55.3 ± 15.9	58.7 ± 19.3	3.4 ± 10.0	55.6 ± 12.3	56.3 ± 15.7	0.8 ± 9.6	2.7 ± 2.5 ^e 4.3 ± 2.3 ^d (p=0.07)
中 位 數	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	-2.5	
百 分 位 數 (25 th , 75 th)	43.6, 69.3	44.4, 70.7	-0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	-5.4, 5.0	
^a “移黏寶酶”組跟安慰劑組各有一位患者在第53週之前過世；在意圖治療(intent-to-treat)分析中以最後一次觀察得到之結果插補							
^b 變化, 由(第53週 – 基準點)計算而得							
^c 觀察到的平均值±標準誤差							
^d 基於ANCOVA模式之平均±標準誤差，依據基準點時之疾病嚴重度、地區與年齡調整過							

生物活性以尿中葡萄糖胺聚糖(GAG)濃度和肝脾大小變化測得。所有患者在基準點時尿中葡萄糖胺聚糖濃度皆過高。經過 53 週治療後，每週投與“移黏寶酶”組患者平均尿中葡萄糖胺聚糖濃度顯著降低，不過“移黏寶酶”治療組患者有一半的人其尿中葡萄糖胺聚糖濃度仍高於正常值上限，安慰劑組尿中葡萄糖胺聚糖濃度一直都很高沒有變化。比起安慰劑組，每週投與“移黏寶酶”組在 53 週療程中肝脾體積持續縮小。安慰劑組肝脾體積完全沒改變。

適應症

“移黏寶酶”適用於治療韓特氏症(黏多醣症第二型，MPS II)。

禁忌

無

警語

過敏性休克及過敏反應(參見警語章節)

曾有些病患在“移黏寶酶”輸注過程發生危及生命的過敏性休克反應。這種反應包括呼吸窘迫、缺氧、低血壓、抽搐、失去意識、蕁麻疹及/或喉頭或舌頭的血管水腫。曾有報告發生兩階段性過敏反應，投與“移黏寶酶”，發生初次過敏性休克反應復原後約 24 小時，又在輸注過程中發生過敏反應。兩階段性過敏反應之處置包括：住院、投與腎上腺素、吸入乙型腎上腺素促效劑以及投與類固醇。

以“移黏寶酶”所作過的臨床試驗中，108 位患者有 16 位(15%)，8,274 次輸注中有 26 次輸注(0.3%)發生輸注反應，這些不良反應至少包括皮膚、呼吸道或心血管等三大系統中的兩個部位。這 16 位患者中，有 11 位出現 19 次(8,274 次輸注之 0.2%)嚴重的過敏反應，其中一次過敏反應發生在一位患有嚴重呼吸道疾病且作過氣管造口術之患者，這位患者在接受“移黏寶酶”輸注時原來已有發燒現象，接著就出現呼吸窘迫、缺氧、發紺以及失去意識的抽搐。

由於“移黏寶酶”輸注過程有發生嚴重輸注反應之可能性，投與時應備妥適當的醫療急救設備以防萬一。還有由於“移黏寶酶”輸注後有可能出現兩階段過敏性休克反應，故曾經歷初次極度嚴重或頑強難治之過敏反應的病患應延長觀察期。

在臨床試驗當中若出現嚴重的輸注反應，後續的輸注應在輸注前或輸注時投與抗組織胺及/或類固醇、調慢“移黏寶酶”輸注速率及/或如出現嚴重症狀提早停止“移黏寶酶”輸注。臨床試驗中採用以上各項措施後，就未有患者因為過敏反應而永久停止治療。

呼吸功能較差或有急性呼吸道疾病患者因為輸注反應造成危及生命併發症的危險性較高。同時有急性呼吸道問題及/或發燒患者應考慮延遲“移黏寶酶”之輸注。

一旦出現嚴重反應，應立即停止“移黏寶酶”的輸注並依據症狀嚴重程度採取適當治療。稍後可以較慢的速率重新投與“移黏寶酶”；若症狀過於嚴重，則該次門診應停用“移黏寶酶”。

注意事項

病患用藥資訊

為了進一步了解韓特氏症(MPS II)在各種族群中的病程進展及變化情形，以及監測與評估“移黏寶酶”之長期療效，從而建立了一項韓特氏症療效調查計畫。歡迎病患及其診療醫師加入本項計畫。進一步資訊請瀏覽 www.elaprase.com 網站。

藥物交互作用

“移黏寶酶”未曾作過正式的藥物交互作用試驗。

致癌性、致突變性、對生育力之影響

“移黏寶酶”未曾作過長期動物試驗來評估致癌或致突變之可能性

每週兩次，每次靜脈輸注“移黏寶酶”劑量達到 5 毫克/公斤下(相當於每週投與依據體表面積計算之建議劑量的 1.6 倍)，仍不影響雄性大白鼠的生育繁殖力。

懷孕用藥：致畸胎性：第 C 級

“移黏寶酶”未曾在雌性懷孕動物進行生殖研究。未知孕婦使用“移黏寶酶”是否造成胎兒傷害，也未知是否影響女性生育力；除非必要，孕婦最好不要用“移黏寶酶”。

授乳婦

“移黏寶酶”分泌於大鼠乳汁中的濃度比血漿中高(4 到 5 倍)。未知“移黏寶酶”是否分泌於人類乳汁中。由於很多藥物都會分泌於乳汁中，“移黏寶酶”用於授乳婦也要小心。

兒童

各項臨床試驗中的患者都是 5 歲或大於 5 歲(參見臨床試驗章節)。兒童、青少年以及成年人以“移黏寶酶”治療反應都類似。倘未有 5 歲以下兒童使用“移黏寶酶”的安全性與療效資料。

老年人

已作過的“移黏寶酶”臨床試驗中沒有 65 歲或 65 歲以上患者。不清楚老年患者藥物反應是否跟年輕人不同。

不良反應

因輸注“移黏寶酶”引起的不良反應中最嚴重的是過敏性休克反應(參見警告與注意事項章節)。

臨床試驗中，與使用“移黏寶酶”相關的不良反應最常見的是缺氧發作。其他發生於“移黏寶酶”組患者但未發生於安慰劑組患者的嚴重不良反應中，比較明顯的有心率不整、肺栓塞、發紺、呼吸衰竭、感染以及關節痛。

報告中的不良反應通常與輸注相關。最常見的輸注相關反應有頭痛、發燒、皮膚反應(疹子、瘙癢、紅斑和蕁麻疹)以及高血壓。“移黏寶酶”持續治療一段時間後，輸注相關反應會逐漸減少。

由於臨床試驗是在各種不同狀況下進行的，一種藥品臨床試驗所觀察到的不良反應發生率不能直接拿來與另一種藥品臨床試驗時所觀察到的不良反應相比，也不能反映實際上市後所觀察到的比率。

表三列舉了一項為期 53 週，安慰劑對照試驗中，每週投與“移黏寶酶”的病人至少出現 10%，且發生率高於安慰劑組的不良反應。最常見的不良反應(>30%)為發燒、頭痛跟關節痛。

表三 為期 53 週之對照試驗不良反應列表，這些不良反應至少出現在 10%每週投與“移黏寶酶”患者，且發生率高於安慰劑組。

不良反應	每週投與“移黏寶酶” 0.5 毫克/公斤 (人數=32)	安慰劑 (人數=32)
發燒	20 (63%)	19 (59%)
頭痛	19 (59%)	14 (44%)
關節痛	10 (31%)	9 (28%)
四肢疼痛	9 (28%)	8 (25%)
瘙癢	9 (28%)	5 (16%)
高血壓	8 (25%)	7 (22%)
疲勞	7 (22%)	6 (19%)
視力障礙	7 (22%)	2 (6%)
哮喘	6 (19%)	5 (16%)
膿瘍	5 (16%)	0 (0%)
骨骼肌障礙 (NOS)	5 (16%)	3 (9%)
胸壁骨骼肌肉痛	5 (16%)	0 (0%)
蕁麻疹	5 (16%)	0 (0%)
表淺損傷	4 (13%)	3 (9%)
焦慮、不安	4 (13%)	1 (3%)
心房異常	4 (13%)	3 (9%)
受傷造成的不良事件	4 (13%)	2 (6%)
消化不良	4 (13%)	0 (0%)
注射部位水腫	4 (13%)	3 (9%)
皮膚疾患 NOS	4 (13%)	1 (3%)
瘡疹	4 (13%)	0 (0%)

免疫性

一項臨床試驗(為期 53 週、安慰劑對照與開放性延伸試驗)中，每週投與“移黏寶酶”組患者有 51%(63 位中有 32 位)出現對抗 idursulfase 的 IgG 抗體，此項結果乃以酵素連結免疫吸附法(ELISA)或以特定抗體分析法檢驗得知並以免疫沉澱分析法(RIP)確認。32 位以 RIP 法確認抗 idursulfase 抗體陽性之患者，其中 4 位的血清在體外能中和 idursulfase 活性。目前還未知抗體是否可以抑制細胞攝入 idursulfase，也不清楚是否有抗 idursulfase 免疫球蛋白抗體

E。患者在任何時間出現免疫球蛋白 G 抗體，輸注反應包括過敏反應的發生率也跟著增加。當患者被測得血液循環中有抗 idursulfase 抗體時，尿中 GAG 排泄降低情形比較少。抗 idursulfase 抗體的存在與臨床療效的關聯性還不清楚。

這些資料反映出專一性分析患者之抗 idursulfase 抗體的陽性比率與這些分析法的敏感性及專一性有極大關係，此外，樣本的處理、樣本收集時間，併用藥物以及潛在疾病等許多因素會影響一種分析法中所觀察到的抗體陽性率。這些原因使得抗 idursulfase 抗體發生率與抗其他藥物抗體發生率之比較容易產生誤解。

過量

在人類使用經驗裡不曾發生“移黏寶酶”藥物過量。對雄性大白鼠與食蟹猴單次靜脈輸注 idursulfase 達到 20 毫克/公斤劑量(相當於分別投與依據體表面積計算之人類建議劑量的 6.5 到 13 倍)時，未曾發現有臨床毒性。

劑量與投藥方式

“移黏寶酶”的建議劑量為每週靜脈輸注每公斤體重 0.5 毫克。

“移黏寶酶”為一種供靜脈輸注的濃縮液，使用前需先用 100 毫升符合美國藥典規格的 0.9%氯化鈉溶液稀釋。每小瓶“移黏寶酶”含有濃度為 2.0 毫克/毫升的 idursulfase 蛋白溶液(6.0 毫克)，可抽出 3.0 毫升的藥量，每瓶限用一次。建議用加裝 0.2 微米(μm)過濾器的輸液管線組投藥。

稀釋後輸注液應可在 1 到 3 小時內打完；但如發生輸注反應，輸注時間需更長，最多不要超過 8 小時(參見 貯存章節)。一開始第一個 15 分鐘的點滴速度應設定為 8 毫升/小時，若沒有出現任何不良反應，則每 15 分鐘增加 8 毫升/小時的點滴速度，這樣才能在預定的時間內輸注完畢；無論如何點滴速度都不可超過 100 毫升/小時。如發生輸注反應，應根據臨床判斷放慢點滴速度及/或暫時停止或該次門診終止給藥(參見 警告章節)。“移黏寶酶”不可和其他藥品使用同一組點滴管線。

準備與投藥步驟：請按照無菌技術操作

“移黏寶酶”必須由醫護專業人員準備與投藥

- 建議劑量 0.5 毫克/公斤，依據患者體重算出需要多少瓶“移黏寶酶”以及需要投與多少毫升的“移黏寶酶”

$$\text{患者體重 (公斤)} \times 0.5 \text{ 毫克/公斤的“移黏寶酶”} + 2 \text{ 毫克/毫升} = \text{“移黏寶酶”總共 \# 毫升}$$

$$\text{“移黏寶酶”總共 \# 毫升} + 3 \text{ 毫升/每瓶} = \text{總共 \# 瓶}$$

將上述計算結果無條件進位為整數，這就是所需要的“移黏寶酶”瓶數，然後準備抽出上述計算得到的“移黏寶酶”毫升數。

- 目測檢查每一小瓶“移黏寶酶”，應該是澄清至稍微渾濁之無色溶液。若瓶內溶液顏色不對或有雜質請勿使用。不可搖晃“移黏寶酶”瓶身。
- 從足夠的“移黏寶酶”小瓶中抽出上述計算得到的“移黏寶酶”毫升數。
- 以 100 毫升符合美國藥典規格的 0.9%氯化鈉溶液稀釋所抽出的“移黏寶酶”毫升數。稀釋完成後應輕輕的(不要搖晃)使點滴袋中的稀釋液混合均勻。稀釋液最多可保存在冰箱中 24 小時。
- “移黏寶酶”小瓶限單次使用。當抽出患者所需藥量後，“移黏寶酶”瓶內剩餘藥量都需依據當地醫療廢棄物處理規定丟棄。

貯存

“移黏寶酶”小瓶應貯存於 2°C 到 8°C (36°F 到 46°F) 的冰箱內且需避光。不要冷凍或搖晃。請勿使用過期的“移黏寶酶”。本藥品不含防腐劑。稀釋後溶液應立即使用。若無法立即使用，可將稀釋液存放在 2°C 到 8°C (36°F 到 46°F) 的冰箱中，最多可存放 24 小時。

包裝

“移黏寶酶”為滅菌、澄清至稍微渾濁之無色水溶液，填充於 5 毫升的第一類 (Type I) 玻璃瓶中。瓶蓋為含氯樹脂塗料的丁基橡膠塞，外面以含藍色可掀開型膠蓋之鋁包覆著。

本藥限由醫師使用

【國外授權廠商】

GENZYME CORPORATION

500 Kendall St., Cambridge, MA 02142, USA

【製造廠及廠址】

主成份製造廠 (Bulk): Shire Human Genetic Therapies, Inc.
205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, MA 02138, USA.

充填廠 (Fill/finish): Cangene bioPharma Inc. (CBI)
1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230, USA

包裝貼標廠 (packaging/labeling): Genzyme Corporation
11 Forbes Road, Northborough, MA 01532, USA

【藥商】賽諾菲股份有限公司

【地址】臺北市松山區復興北路 337 號 12, 13, 14 樓

“Elaprase”為 Shire Human Genetic Therapies, Inc. 登記商標

US PI 第 7 次改版(2011_11 月) & 更新包裝廠